

University of Groningen

Mucosal barrier injury

Vliet, Michael Johannes van

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2010

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Vliet, M. J. V. (2010). *Mucosal barrier injury: new parameters and the role of microbiota*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Chapter 9

Dutch summary
(Samenvatting in het Nederlands)

Mucositis is één van de meest voorkomende bijwerkingen van zowel chemotherapie als radiotherapie. Mucositis, ook bekend onder de term mucosa barrière schade, is een beschadiging van de slijmvliezen van het intestinale systeem. Op cellulair niveau wordt mucositis gekenmerkt door inflammatie en celdood. Deze aandoening geeft klachten als keelpijn, pijn bij het slikken, misselijkheid, braken en diarree. Daarnaast resulteert de beschadiging van de slijmvliezen in een afname van de barrière-functie van deze slijmvliezen, hetgeen betekent dat bacteriën gemakkelijker het menselijk lichaam kunnen binnendringen, alwaar zij infecties kunnen veroorzaken. De beschadiging van de slijmvliezen van de mond en keel is bij inspectie zichtbaar als roodheid, zwelling en blaarvorming. Mucositis in de darm is tot op heden echter alleen vast te stellen met subjectieve en onnauwkeurige scoringssystemen. Dit was de reden om op zoek te gaan naar objectieve parameters voor intestinale mucositis. In deze studie, waarvan de resultaten beschreven zijn in *hoofdstuk 2* van dit proefschrift, hebben wij met name gezocht naar parameters die inflammatie en celverval reflecteren. Het bleek dat plasma citrulline een veelbelovende parameter voor intestinale mucositis is.

De laatste jaren wordt er in toenemende mate aandacht besteed aan de mogelijke gunstige effecten van de commensale microbiota in de menselijke darm. De aanwezigheid van verscheidene groepen bacteriën in de darm lijkt te beschermen tegen zowel inflammatoire (bijvoorbeeld de ziekte van Crohn) als niet-inflammatoire aandoeningen (bijvoorbeeld diabetes mellitus). Verstoring van dit delicate milieu interieur van de darm is daarentegen geassocieerd met het ontstaan van diverse ziekten en aandoeningen. De verstoring van dit microbiële evenwicht van de darm door chemotherapeutica en/of antibiotica, alsmede de relatie tussen verstoringen in dit equilibrium en het ontstaan van mucositis is echter nog nauwelijks onderzocht.

Met behulp van moleculaire technieken werd het effect van zowel chemotherapeutica als antibiotica op de bacteriën in de humane darm onderzocht. De resultaten zijn te lezen in *hoofdstuk 3* van dit proefschrift. De microbiota van de darm bestaan echter niet alleen uit bacteriën, ook fungi vormen onderdeel van de microbiota. In *hoofdstuk 4* worden de resultaten besproken van een studie naar het effect van diverse vormen van anti-fungi profylaxe, waaruit blijkt dat bij langdurig profylactisch gebruik van itraconazol het aantal (resistente) fungi in de darm toeneemt en niet afneemt, zoals gehypothetiseerd was.

In *hoofdstuk 5* wordt aan de hand van de beschikbare literatuur een overzicht gegeven van de gunstige invloeden van darmbacteriën op de barrière-functie van de darm. De vijf processen die hierbij theoretisch een belangrijke rol spelen, namelijk het moduleren van inflammatie, het beïnvloeden van de dikte en de samenstelling van de beschermende mucuslaag, het moduleren van de permeabiliteit van de intestinale barrière, het stimuleren van reparatie mechanismen en het activeren van immuun effectormoleculen, worden hierin uitvoerig besproken.

De relatie tussen veranderingen in het bacteriële equilibrium van de darm, veroorzaakt door chemotherapeutica en antibiotica, en intestinale mucositis, gemeten met behulp van de objectieve parameter plasma citrulline uit hoofdstuk 2, wordt besproken in *hoofdstuk 6*. Het blijkt dat de veranderingen in de darmmicrobiota in de tijd samenvallen met het ontstaan van ernstige mucositis.

De microbiota van het intestinale systeem speelt een belangrijke rol in het onderhouden van de mechanische barrière-functie van dit systeem. Als deze barrière onverhoopt toch

teloop gaat, dan vormen deze zelfde bacteriën echter een serieuze bedreiging voor de gezondheid van de mens. Streptokokken van de viridans groep (VGS) behoren tot de meest voorkomende verwekkers van sepsis bij immuungecompromitteerde patiënten. Tot op heden is het onduidelijk via welke route deze bacteriën de bloedbaan binnendringen. Onderzoek naar de origine van VGS-sepsis door middel van kweken is zeer tijdrovend. In *hoofdstuk 7* van dit proefschrift beschrijven wij een moleculaire techniek, *gki*-PCR-DGGE, die gebruikt kan worden bij het onderzoek naar de porte d'entrée van VGS indien zij het lichaam binnendringen. Omdat het kweken van de verschillende bacteriestammen niet langer nodig is om de stammen met elkaar te vergelijken, levert deze techniek een aanzienlijke tijdsbesparing op. Een eerste pilot-study waarin deze nieuwe techniek werd gebruikt, lijkt erop te wijzen dat de oropharynx de porte d'entrée is voor VGS.

Concluderend, dit proefschrift bevat de resultaten van verschillende onderzoeken naar de relatie tussen commensale microbiota en de mens in de context van chemotherapie-geïnduceerde mucositis. Hierbij wordt zowel aandacht besteed aan de gunstige als schadelijke effecten van de commensale microbiota. Verder onderzoek is noodzakelijk om de relatie tussen veranderingen in de darmmicrobiota en het ontstaan van mucositis te ontrafelen.